

L4 ANSWER 27 OF 27 HCAPLUS COPYRIGHT 1997 ACS
AB Syntheses are described of [Pro1]-LH-RH, [Orotic acid1]-LH-RH, [Glu1]-LH-RH (I), [Ser2]-LH-RH, [Leu2]-LH-RH, [Gln2] LH-RH and [Phe2]-LH-RH, (II). The LH-RH activity of each of these peptides was compared with that of natural LH-RH in vivo. I and II had significant LH-RH activity, while all the other analog possessed extremely low activities. These findings are briefly discussed in the of the structure-activity relationship for LH-RH.

ACCESSION NUMBER: 1973:124875 HCAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 78:124875
TITLE: Syntheses and biological activities of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) substituted in position 1 or 2
AUTHOR(S): Yanaihara, N.; Tsuji, K.; Yanaihara, C.; Hashimoto, T.; Kaneko, T.; Oka, H.; Arimura, A.; Schally, A. V.
CORPORATE SOURCE: Shizuoka Coll. Pharm., Sizuoka, Japan
SOURCE: Biochem. Biophys. Res. Commun. (1973), 51(1), 165-73
CODEN: BBRCA9
DOCUMENT TYPE: Journal
LANGUAGE: English
IT 40291-19-8P 40291-20-1P 40291-21-2P 40291-22-3P 40291-23-4P
40489-53-0P **40489-54-1P**
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prep. of)

- Applicant copy -

say. The duration of action of some of the most potent and safest analogs in those assays was also detd. in the castrated male rat in order to measure the extent (efficacy and duration of action) of inhibition of LH release. Structurally, this series of analogs has novel substitutions (X and Y) in the structure of the azaline B precursor: [Ac-DNal1,DCpa2,DPal3,Aph5(X),DAph6(Y),ILys8,DAla10] GnRH. These substitutions were designed to confer increased hydrophilicity as compared to that of azaline B (detd. by relative retention times on a C18 reverse phase column using a triethylammonium phosphate buffer at pH 7.3) or to make them more easily accessible synthetically. Some bulky substituents were introduced in order to probe the spatial limitations of the receptor's cavity. These substitutions include acylated 4-aminophenylalanine at positions 5 and/or 6 (29 analogs), N. α -methylated backbone substitutions (six analogs), N. ω -isopropylaminophenylalanine at position 8, and hydrophilic amino acids at position 1. Out of 20 novel analogs tested for long duration of action in this series, only seven had relative potencies and/or duration of action comparable to those of azaline B.

IT 9034-40-6, Gonadotropin-releasing hormone
 RL: BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study)
 (synthesis and activities of azaline B analogs as
 gonadotropin-releasing hormone antagonists)

L19 ANSWER 8 OF 8 HCAPLUS COPYRIGHT 1997 ACS
 AN 1994:596158 HCAPLUS
 DN 121:196158
 TI Gonadotropin-releasing hormone antagonists containing
 novel amino acids
 AU Jiang, G.-C.; Porter, J.; Rivier, C.; Corrigan, A.; Vale,
 W.; Rivier, J. E.
 CS Clayton Foundation Laboratories for Peptide Biology, Salk Inst. for
 Biological Studies, La Jolla, CA, 92037, USA
 SO Pept.: Chem., Struct. Biol., Proc. Am. Pept. Symp., 13th (1994),
 Meeting Date 1993, 403-5. Editor(s): Hedges, Robert S.; Smith, John
 A. Publisher: ESCOM, Leiden, Neth.
 CODEN: 60LXAW
 DT Conference
 LA English
 AB Several GnRH antagonists with novel D- and L-amino acids
 (3-NH2-Phe, 4-thiomorpholino-Phe, 4-aminomethyl-Phe,
 4-i-Pr-aminomethyl-Phe, 4-i-Pr-amino-Phe, and N. α -Me-4-amino-
 Phe) at positions 5, 6, or 8 were prep'd., characterized, and tested
 in pituitary-cell and antiovulatory assays.
 IT 9034-40-6D, LH-RH, analogs
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BIOL
 (Biological study)
 (gonadotropin-releasing hormone antagonists contg.
 novel amino acids)

=> fil reg
 FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 07:38:38 ON 25 SEP 1997
 USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
 PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.
 COPYRIGHT (C) 1997 American Chemical Society (ACS)

STRUCTURE FILE UPDATES: 19 SEP 97 HIGHEST RN 194341-80-5
 DICTIONARY FILE UPDATES: 24 SEP 97 HIGHEST RN 194304-42-2

L4 ANSWER 27 OF 27 HCAPLUS COPYRIGHT 1997 ACS
AB Syntheses are described of [Pro1]-LH-RH, [Orotic acid1]-LH-RH, [Glu1]-LH-RH (I), [Ser2]-LH-RH, [Leu2]-LH-RH, [Gln2] LH-RH and [Phe2]-LH-RH, (II). The LH-RH activity of each of these peptides was compared with that of natural LH-RH in vivo. I and II had significant LH-RH activity, while all the other analog possessed extremely low activities. These findings are briefly discussed in the of the structure-activity relationship for LH-RH.
ACCESSION NUMBER: 1973:124875 HCAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 78:124875
TITLE: Syntheses and biological activities of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) substituted in position 1 or 2
AUTHOR(S): Yanaihara, N.; Tsuji, K.; Yanaihara, C.; Hashimoto, T.; Kaneko, T.; Oka, H.; Arimura, A.; Schally, A. V.
CORPORATE SOURCE: Shizuoka Coll. Pharm., Sizuoka, Japan
SOURCE: Biochem. Biophys. Res. Commun. (1973), 51(1), 165-73
CODEN: BBRCA9
DOCUMENT TYPE: Journal
LANGUAGE: English
IT 40291-19-8P 40291-20-1P 40291-21-2P 40291-22-3P 40291-23-4P
40489-53-0P **40489-54-1P**
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)

- Applicant copy -

Best Available Copy

say. The duration of action of some of the most potent and safest analogs in those assays was also detd. in the castrated male rat in order to measure the extent (efficacy and duration of action) of inhibition of LH release. Structurally, this series of analogs has novel substitutions (X and Y) in the structure of the azaline B precursor: [Ac-DNal1,DCpa2,DPal3,Aph5(X),DAph6(Y),ILys8,DAla10] GnRH. These substitutions were designed to confer increased hydrophilicity as compared to that of azaline B (detd. by relative retention times on a C18 reverse phase column using a triethylammonium phosphate buffer at pH 7.3) or to make them more easily accessible synthetically. Some bulky substituents were introduced in order to probe the spatial limitations of the receptor's cavity. These substitutions include acylated 4-aminophenylalanine at positions 5 and/or 6 (29 analogs), N. α -methylated backbone substitutions (six analogs), N. ω -isopropylaminophenylalanine at position 8, and hydrophilic amino acids at position 1. Out of 20 novel analogs tested for long duration of action in this series, only seven had relative potencies and/or duration of action comparable to those of azaline B.

IT 9034-40-6, Gonadotropin-releasing hormone
RL: BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study)
(synthesis and activities of azaline B analogs as
gonadotropin-releasing hormone antagonists)

L19 ANSWER 8 OF 8 HCAPLUS COPYRIGHT 1997 ACS
AN 1994:596158 HCAPLUS
DN 121:196158
TI Gonadotropin-releasing hormone antagonists containing
novel amino acids
AU Jiang, G.-C.; Porter, J.; Rivier, C.; Corrigan, A.; Vale,
W.; Rivier, J. E.
CS Clayton Foundation Laboratories for Peptide Biology, Salk Inst. for
Biological Studies, La Jolla, CA, 92037, USA
SO Pept.: Chem., Struct. Biol., Proc. Am. Pept. Symp., 13th (1994),
Meeting Date 1993, 403-5. Editor(s): Hedges, Robert S.; Smith, John
A. Publisher: ESCOM, Leiden, Neth.
CODEN: 60LXAW
DT Conference
LA English
AB Several GnRH antagonists with novel D- and L-amino acids
(3-NH₂-Phe, 4-thiomorpholino-Phe, 4-aminomethyl-Phe,
4-i-Pr-aminomethyl-Phe, 4-i-Pr-amino-Phe, and N. α -Me-4-amino-
Phe) at positions 5, 6, or 8 were prep'd., characterized, and tested
in pituitary-cell and antiovulatory assays.
IT 9034-40-6D, LH-RH, analogs
RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BIOL
(Biological study)
(gonadotropin-releasing hormone antagonists contg.
novel amino acids)

=> fil reg
FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 07:38:38 ON 25 SEP 1997
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.
COPYRIGHT (C) 1997 American Chemical Society (ACS)

STRUCTURE FILE UPDATES: 19 SEP 97 HIGHEST RN 194341-80-5
DICTIONARY FILE UPDATES: 24 SEP 97 HIGHEST RN 194304-42-2

| Set | Items | Description |
|-----|-------|--|
| S1 | 4 | (GONADOTROP? OR GNGH OR LHRH OR LRF) (S)ANTAGON? AND (HOR OR IMZ OR HYDROOROTYL OR HYDRO(2N)OROTYL OR IMIDAZOLIDONE) |
| S2 | 4 | RD (unique items) |

2/6, K/1 (Item 1 from file: 348)
DIALOG(R) File 348:(c) 1998 EUROPEAN PATENT OFFICE. All rts. reserv.

00446329

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348
MODIFIED FORMS OF REPRODUCTIVE HORMONES

MODIFIZIERTE FORMEN VON FORTPFLANZUNGSHORMONEN

FORMES MODIFIEES D'HORMONES DE REPRODUCTION

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): English; English; English
FULLTEXT AVAILABILITY:

| Available | Text | Language | Update | Word Count |
|------------------------------------|------|-----------|--------|------------|
| CLAIMS | B | (English) | EPAB97 | 1254 |
| CLAIMS | B | (German) | EPAB97 | 1187 |
| CLAIMS | B | (French) | EPAB97 | 1421 |
| SPEC | B | (English) | EPAB97 | 9420 |
| Total word count - document A | | | | 0 |
| Total word count - document B | | | | 13282 |
| Total word count - documents A + B | | | | 13282 |

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

...SPECIFICATION of Glycosylation on Biological Properties

It has been demonstrated that complete deglycosylation of human chorionic %gonadotropin% results in a hormone which retains its ability to bind to receptor, but is no...

...such glycosylation, or by mutation so as to eliminate the N-linked glycosylation sites, provides %antagonists% useful in situations where reproductive function must be regulated and an %antagonist% is required. Partial deglycosylation as would be obtained, for example, by providing a deglycosylated form...

...CLAIMS ist.

6. Protein oder Polypeptid nach Anspruch 5, das die (beta)-Untereinheit eines heterodimeren menschlichen %Glycoproteinhormons% ist.
7. Protein oder Polypeptid nach Anspruch 6, das die (beta)-Untereinheit des luteinisierenden Hormons...

...15 enthalt.

17. Verfahren zur Herstellung einer eine verlangerte (beta)-Untereinheit umfassenden modifizierten Form eines %Glycoproteinhormons%, das die Zuchtung einer Zelle nach Anspruch 16 unter Bedingungen umfasst, unter denen die die...

...Nucleotidsequenz fahig ist.

19. Verfahren zur Herstellung eines eine verlangerte (beta)-Untereinheit umfassenden modifizierten menschlichen %Glycoproteinhormons%, das die Zuchtung einer Zelle nach Anspruch 18 unter Bedingungen umfasst, unter denen die die (alpha)- und (beta)-Einheiten codierenden Nucleotidsequenzen exprimiert werden; und

gegebenenfalls die Gewinnung des modifizierten %Glycoproteinhormons% aus der Zellkultur.

20. Modifiziertes menschliches Glycoprotein, das als die (beta)-Untereinheit die verlangerte (beta...

...in einem der Ansprüche 6 bis 11 definiert, umfasst.

21. Arzneimittel, das das modifizierte menschliche %Glycoproteinhormon%

nach Anspruch 20 im Gemisch mit einem geeigneten pharmazeutisch vertraglichen Excipienten umfasst.

22. Rekombinantes Nucleinsauremolek...

...Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Protein oder Polypeptid die (beta)-Untereinheit eines heterodimeren menschlichen %Glycoproteinhormons% ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Protein oder Polypeptid die (beta)-Untereinheit des...aus der Zellkultur.

13. Verfahren zur Herstellung eines modifizierten eine verlängerte (beta)-Untereinheit umfassenden menschlichen %Glycoproteinhormons%, das die Zuchtung einer Zelle, wie in Anspruch 12 definiert, umfasst, die weiter eine Nucleotidsequenz...

...die (alpha)- und (beta)-Untereinheiten codierenden Nucleotidsequenzen exprimiert werden; und gegebenenfalls die Gewinnung des modifizierten %Glycoproteinhormons% aus der Zellkultur.

14. Verfahren zur Formulierung eines Arzneimittels, das das Vermischen einer verlängerten (beta...

2/6, K/2 (Item 2 from file: 348)

DIALOG(R) File 348: (c) 1998 EUROPEAN PATENT OFFICE. All rts. reserv.

00320037

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348 Site-directed mutagenesis modified glycoprotein hormones and methods of use.

Durch "site-directed" Mutagenese modifizierte Glukoprotein-Hormone und Verfahren zu deren Verwendung.

Hormones glucoproteiques modifiees par mutagenese dirigee contre un site specifique et methode d'utilisation.

LANGUAGE (Publication, Procedural, Application): English; English; English
FULLTEXT AVAILABILITY:

| Available Text | Language | Update | Word Count |
|------------------------------------|-----------|--------|------------|
| CLAIMS B | (English) | EPBBF1 | 1078 |
| CLAIMS B | (German) | EPBBF1 | 1040 |
| CLAIMS B | (French) | EPBBF1 | 1195 |
| SPEC B | (English) | EPBBF1 | 4545 |
| Total word count - document A | | | 0 |
| Total word count - document B | | | 7858 |
| Total word count - documents A + B | | | 7858 |

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348

...SPECIFICATION the purification process by a radioimmunoassay kit available for this purpose from Serono Laboratories.

The %cell% line that expresses the greatest amount of %mutant% hCG will stimulate the secretion of testosterone from suspension cultures of Leydig cells. Leydig cells...

...its ability to induce abortion in a variety of species reported to secrete a chorionic %gonadotropin%, including the rhesus monkey and the optional %antagonist% hormone selected in accordance with the principles of the present invention. ...

...CLAIMS folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Modifiziertes %Glycoproteinhormon%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehält, die das Hormon in unmodifizierter Form zeigt, wobei...

...das Luteinisierungshormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), thyreotropes Hormon (TSH) oder Choriongonadotropin (hCG) ist.

7. Modifiziertes %Glycoproteinhormon%, das im wesentlichen die gesamte

Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das unmodifizierte Hormon zeigt, wobei das Hormon...

...Luteinisierungshormon, follikelstimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon oder Choriongonadotropin ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, bestehend aus einem modifizierten %Glycoproteinhormon%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das unmodifizierte Hormon zeigt, wobei das Hormon...

...wobei das Hormon Luteinisierungshormon, follikelstimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon oder Choriongonadotropin ist.

11. Verwendung eines modifizierten %Glycoproteinhormons%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das unmodifizierte Hormon zeigt, in der Herstellung...

...wurde, die der fehlenden oder entfernten Oligosaccharidkette entspricht.

12. DNA-Sequenz, die für ein modifiziertes %Glycoproteinhormon% codiert, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das Hormon in unmodifizierter Form zeigt...

...Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, bestehend aus dem Vermischen eines modifizierten %Glycoproteinhormons%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das Hormon in unmodifizierter Form zeigt, wobei...

...LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), thyreotropes Hormon (TSH) oder Choriongonadotropin (hCG) ist.

7. Verwendung eines modifizierten %Glycoproteinhormons%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das unmodifizierte Hormon zeigt, wobei das Hormon...

...Vertragsstaat : GR

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, bestehend aus dem Vermischen eines modifizierten %Glycoproteinhormons%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das Hormon in unmodifizierter Form zeigt, wobei...

...LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), thyreotropes Hormon (TSH) oder Choriongonadotropin (hCG) ist.

7. Verwendung eines modifizierten %Glycoproteinhormons%, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das unmodifizierte ...Luteinisierungshormon, follikelstimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon oder Choriongonadotropin ist.

11. DNA-Sequenz, die für ein modifiziertes %Glycoproteinhormon% codiert, das im wesentlichen die gesamte Rezeptorbindekapazität beibehalt, die das Hormon in unmodifizierter Form zeigt...

2/6,K/3 (Item 3 from file: 348)

DIALOG(R) File 348:(c) 1998 EUROPEAN PATENT OFFICE. All rts. reserv.

00261000

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348
Gonadoliberine analogues with improved solubility, process for their preparation, agents containing them and their use.

Analoga von Gonadoliberin mit verbesserter Löslichkeit, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Mittel und ihre Verwendung.

Analogues de gonadoliberine avec une meilleure solubilité, leur procédé de préparation, les agents les contenant et leur emploi.

LANGUAGE (Publication,Procedural,Application): German; German; German

FULLTEXT AVAILABILITY:

| Available Text | Language | Update | Word Count |
|------------------------------------|-----------|--------|------------|
| CLAIMS B | (English) | EPBBF1 | 1358 |
| CLAIMS B | (German) | EPBBF1 | 1242 |
| CLAIMS B | (French) | EPBBF1 | 1570 |
| SPEC B | (German) | EPBBF1 | 10128 |
| Total word count - document A | | | 0 |
| Total word count - document B | | | 14298 |
| Total word count - documents A + B | | | 14298 |

ORDER fax of complete patent from Dialog SourceOne. See HELP ORDER 348
 ...SPECIFICATION neben völlig ungeschützten Peptiden auch Peptidderivate
 isolieren, bei denen der Dnp-Rest völlig abgespalten ist, %1%-2
 Acylgruppen im glycosidischen Rest jedoch noch erhalten sind.
 Die Tabelle 1 zeigt die Löslichkeit...

...Kryptorchismus bei Kindern. In hoher Dosierung wirken die Verbindungen
 hemmend sowohl auf die Bildung der %Gonadotropine% als auch von
 Testosteron und Oestrogen und können somit bei Steroid-abhängigen
 Erkrankungen, wie z...

...diese Verbindungen bereits in Dosen unter der Schwellendosis für die
 Gonadotropin-Ausschüttung die Gonaden zur %Steroidhormon%-Synthese
 anregen (Biochem. J. 232 (1985) 55-59), können sie auch sehr niedrig
 dosiert bei...

...als auch Testosteron sind für die Knochenbildung von großer Bedeutung
 (Clin. Endocrinol. Metab. 9 (1980) %177%-205; Acta Endocrinologica 107
 (1984) 428-432). Deshalb sind neben pre- und post-Menopausen-Beschwerden
 ...

...So wirken also die erfundungsgemäßen Glycopeptide bei hypertensivem
 Hyperparathyroidismus auch blutdrucksenkend.

Die erfundungsgemäßen Gn-RH-%Antagonisten% wirken hemmend auf die
 Bildung des Lutropins und Follitropins und damit auch auf die Synthese
 von Testosteron und Oestrogen (s. Tab. 2). Sie können wie hochdosierte
 Gn-RH-Agonisten bei %Gonadotropin%-und Steroid-abhängigen Erkrankungen
 eingesetzt werden. (siehe Patentzeichnung im original Dokument)

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können...

...oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung
 verabreicht werden. Für eine intranasale Anwendungform werden die
 Verbindungen %mit% den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Stabilisatoren
 oder inerten Verdunnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in
 geeignete Darreichungsformen gebracht, wie wasrige, alkoholische oder
 olige Suspensionen oder wasrige, alkoholische oder olige Lösungen.
 %Wasrigen% intranasalen Zubereitungen können Chelatbildner,
 Ethylendiamin-N,N,N('),N(')-tetraessigsäure, Citronensaure, Weinsäure
 oder deren Salze...

2/6, K/4 (Item 1 from file: 377)
 DIALOG(R) File 377: (c) 1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

00025635 DERWENT ACCESSION NUMBER: 83-25716
 Inhibition of Testosterone Synthesis in the Canine Testis in vitro.

ABSTRACT:

...10)-16-estratetraen-3-ol had no effect on canine testicular
 17-beta-hydroxysteroid reductase (%HOR%).
 ? ds

L4 ANSWER 27 OF 27 HCAPLUS COPYRIGHT 1997 ACS
AB Syntheses are described of [Pro1]-LH-RH, [Orotic acid1]-LH-RH, [Glu1]-LH-RH (I), [Ser2]-LH-RH, [Leu2]-LH-RH, [Gln2] LH-RH and [Phe2]-LH-RH, (II). The LH-RH activity of each of these peptides was compared with that of natural LH-RH in vivo. I and II had significant LH-RH activity, while all the other analog possessed extremely low activities. These findings are briefly discussed in the of the structure-activity relationship for LH-RH.

ACCESSION NUMBER: 1973:124875 HCAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 78:124875
TITLE: Syntheses and biological activities of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) substituted in position 1 or 2
AUTHOR(S): Yanaihara, N.; Tsuji, K.; Yanaihara, C.; Hashimoto, T.; Kaneko, T.; Oka, H.; Arimura, A.; Schally, A. V.
CORPORATE SOURCE: Shizuoka Coll. Pharm., Sizuoka, Japan
SOURCE: Biochem. Biophys. Res. Commun. (1973), 51(1), 165-73
CODEN: BBRCA9
DOCUMENT TYPE: Journal
LANGUAGE: English
IT 40291-19-8P 40291-20-1P 40291-21-2P 40291-22-3P 40291-23-4P
40489-53-0P **40489-54-1P**
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. of)